

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

Wundinfektionen nach Appendektomien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von

Poddig-von Riegen, Sigrid

geb. von Riegen

aus Magdeburg

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Freien
Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Ehem. Direktor: Professor Dr. med. Fritz Linder

Wundinfektionen nach Appendektomien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Poddig-von Riegen, Sigrid

geb. von Riegen

aus Magdeburg

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger
Referent: Professor Dr. med. Wolfgang Schütz
Korreferent: Professor Dr. med. Hermann Franke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13. Mai 1964

Ziel der Arbeit war die Überprüfung der in den Jahren 1951 bis 1957 in der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin vorgenommenen 981 Appendektomien auf Wundheilungsstörungen, um an Hand der Ergebnisse festzustellen, in wie weit durch eine antibiotische Therapie ein Einfluß auf den Wundheilungsverlauf zu gewinnen ist.

Die Wundheilungen und ihre Störungen

Die Wundheilung stellt hauptsächlich einen morphologischen Prozeß dar, der als Abwehrreaktion des Organismus gegen die durch die Gewebsläsion bedingten physikalisch-chemischen Veränderungen der Zellen und Gewebs-säfte anzusehen ist. Unter der Wundheilung kommt es zuerst zu einer nur mikroskopisch sichtbaren Entzündung, die die auslösenden Faktoren - absterbende Zellen, niedergeschlagenes Fibrin und toxische Eiweißabbauprodukte - beseitigt, danach zur Regeneration, um den Zustand vor der Wundsetzung wieder herzustellen. Nach BLOCK wird aber die Wundheilung gleichzeitig von dem Hypophysenzwischenhirngebiet gesteuert, das durch die Wundsetzung alarmiert wird und seinerseits die empfangenen Impulse wieder in nervale, hormonale und humorale Reaktionen umwandelt. So wird das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Gleichgewicht, das bei der Wundheilung von Bedeutung ist, vom Hypophysen-Nebennierenrindensystem reguliert. Ferner kann infolge einer gesteigerten Sympathicusreaktion über den Weg der vermehrten Abgabe von ACTH und den Glukocorticoiden die Fibroblasten- und Kollagenbildung so gestört werden, daß es zur Nahtdehiszenz kommt (SEULBERGER u. PETERS u. DÖRING).

"Werden aber die komplizierten zentralen Regulationssysteme irritiert oder gar ausgeschaltet, sind Rückwirkungen auch auf das periphere Geschehen bei der Wundheilung möglich, ja werden unter bestimmten Umständen, wenn nämlich die Selbstregulation unseres Organismus versagt, sogar auftreten müssen". (Zit. nach BLOCK).

Nach der Art der Heilung unterscheidet man:

1. Sanatio per primam intensionem
2. Sanatio per secundam intensionem.

Zu den letzteren führen a) aseptische Wundheilungsstörungen
und b) Wundinfektionen.

Die Voraussetzung für eine primäre Wundheilung ist, daß die Wundränder und -flächen aneinanderliegen. Sie ist am besten gegeben bei der Schnittwunde und natürlich in gleichem Maße bei jeder Operationswunde, die durch Naht die Wundflächen vereinigt. Zur sekundären Wundheilung kommt es, wenn der Wundspalt durch Gewebdefekte oder durch Einschmelzung des kranken Gewebes auseinanderklafft.

Flüchtige Wundheilungsstörungen - wie kleinste Dehiszenzen, Serome sowie geringe Rötung und Infiltration einer infizierten Wunde - werden aber mit der Einteilung in Primär- und Sekundärheilung nicht erfaßt. In vielen Wundstatistiken bleiben sie daher unberücksichtigt und werden der Gruppe der p.p.-Heilungen zugerechnet. Auf diese nicht einheitliche Bewertung der Heilungserfolge sind u. a. die differenten statistischen Ergebnisse zurückzuführen. Mögen auch die flüchtigen Wundstörungen für den Praktiker kaum Bedeutung haben, so gibt aber ihre Nichterwähnung ein ungenaues Bild über den wirklichen Heilungserfolg.

Eine genauere Beurteilung erfolgt durch die Einteilung in Primärheilung und Heilungsstörungen, da letztere in gleicher Weise Sekundärheilungen und flüchtige Wundstörungen berücksichtigen.

Die Heilungsstörungen werden nach FUSS₁ in drei Gruppen eingeteilt:

1. die primär in einer Wunde sich entwickelnde Infektion,
2. die primäre in einer Wunde durch das Trauma zustandekommende aseptische Störung,
3. die nachträglich auf dem Boden einer aseptischen Störung sich entwickelnde Infektion.

Eine erfolgreiche Prophylaxe der Heilungsstörungen kann sich also nicht gegen die Infektion wenden, sondern muß in gleichem Maße die aseptischen Störungen berücksichtigen, zumal diese zum Nährboden einer Infektion werden können.

Die aseptische Wundheilungsstörung, wie Serom, Hämatom, aseptische Nekrose und Wundruptur, lassen sich zwar durch exakte Operationstechnik einschränken, aber nicht vermeiden, da sie auch durch abnorme Gerinnungsvorgänge und mangelhafte Fibroblasten- und Kollagenbildung entstehen (SEULBERGER u. PETERS). Für die Abweichung von der physiologischen Heilung macht BLOCK u. a. die Grundkrankheit und die damit verbundenen Stoffwechselstörungen verantwortlich.

Die von FUSS₂ beschriebene Zunahme der aseptischen Störungen nach örtlicher Applikation von Sulfonamiden und Antibiotica ist mit der großen Empfindlichkeit der Mesenchymabkömmlinge gegenüber diesen Therapeuticis und mit den gerinnungshemmenden Eigenschaften dieser Stoffe zu erklären (OESTERN).

Unter Wundinfektion verstehen wir das Eindringen vermehrungsfähiger Krankheitserreger in die Wunde, die durch ihre Lebenstätigkeit bestimmte örtliche und allgemeine Störungen hervorrufen. Der entzündliche Vorgang der Wundheilung wird durch die Anwesenheit der Bakterien und deren Toxine erheblich gesteigert und gleichzeitig der physiologische Heilungsverlauf gehemmt. Erst wenn es dem Organismus gelingt, Herr über die Erreger der Entzündungsvorgänge zu werden und durch Vermehrung der Exsudation die fibrinösen, bakterienreichen Beläge zu entfernen, verwandelt sich das kranke Granulationsgewebe in gesundes, rotes, derbes und gekörntes Keimgewebe, dessen Überhäutung den Heilungsvorgang beschließt. Krankes Granulationsgewebe wird nämlich nicht überhäutet, da die Deckzellen nur über ein gesundes Gewebe, das einen bestimmten Quellungszustand hat, wachsen und haften können (v. GAZA).

Die Stärke der Wundinfektion hängt ab von der Menge und Virulenz der Erre-

ger und von der Widerstandskraft des befallenen Organismus. (Nach RO-STOCK ist Virulenz die Kombination von Vermehrungsintensität und Giftwirkung der Bakterien). Je stärker die Abwehrreaktion ist, desto mehr werden die Bakterien in der Vermehrung und an der Invasion ins Gewebe gehindert (primäre unbemerkte oder natürliche Mikrobenabwehr nach DOLD).

Um eine gute Abwehrbereitschaft gegen Wundinfektionen zu bekommen, ist die Hebung des Allgemeinzustandes wichtig. Ist zu erwarten, daß der Organismus eine Infektion nicht mit eigenen Abwehrkräften überwinden wird, so ist zur Unterstützung u. a. eine frühzeitige Antibioticatherapie angezeigt.

Die Verhinderung der Wundinfektion ist eine sehr wichtige Aufgabe. Ziel der Prophylaxe der Wundinfektionen ist, den Keimgehalt der Wunde auf das Mindestmaß zu beschränken. Zuerst müssen daher die Hauptinfektionsquellen, nämlich die Luftinfektion, z. B. durch Durchfluten der Operationsräume mit ultravioletttem Licht, die Tröpfcheninfektion und die noch gefährlichere Kontaktinfektion ausgeschaltet werden. Die Kontaktinfektion bei der operativen Wundsetzung hat heute durch die Verfahren der Keimfreimachung der ärztlichen Geräte, der ärztlichen Hand und des Operationsgebietes an Gefahr verloren. Ein Problem stellt jetzt die Kontaktinfektion während der Wundheilung dar, hervorgerufen durch die Verfahren der Keimfreimachung der ärztlichen Geräte, der ärztlichen Hand und des Operationsgebietes an Gefahr verloren. Ein Problem stellt jetzt die Kontaktinfektion während der Wundheilung dar, hervorgerufen durch therapieresistente, hochpathogene Staphylococcen, die nur durch Einschränkung des Antibioticaverbrauches eingedämmt werden können (BLOCK, HEIM, KUNZ, KIKUTH₁, LINDER₂ u. a.).

Die Antibiotica und ihre Wirkungsweise

Die Antibiotica sind Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen und höheren Pflanzen und sind imstande, Wachstum und Funktionen einer oder mehrerer Arten von Mikroorganismen zu hemmen oder diese eventuell sogar zu töten.

Nach Art ihrer Wirkung werden die Antibiotica eingeteilt in (SCHÖNFELD u.

KIMMIG, ETTLINGER, KIKUTH₂):

1. vorwiegend bakterizid wirkende
Penicilline, Streptomycin, Bacitracin, Neomycin, Polymyxin,
2. nur bakteriostatisch wirkende
Tetracycline, Chloramphenicol, Erythromycin, Oleandomycin,
Carbomycin.

Als Grundlage der antibiotischen Wirkung ist nach MOSONYI die Funktionsstörung irgend eines Enzymsystems anzusehen, da die Antibiotica nur auf die sich vermehrende Bakterienzelle wirken und die Vorgänge des Wachstums und der Vermehrung auf enzymatischen Prozessen beruhen.

COOPER, JOHNSON, POLLICK und EAGLE beobachteten bei ihren Versuchen mit radioaktivem Penicillin, daß die spezifische Penicillinbindung in der Bakterienzelle verbunden ist mit der antibiotischen Wirkung und in Beziehung steht zur Penicillinempfindlichkeit. ETTLINGER fand, daß nur hohe Penicillinkonzentrationen die Gesamtzahl der Penicillin-bindenden Komponenten desaktivieren können, da die Zelle, solange sie noch eine Reserve an Komponenten besitzt, vermehrungsfähig bleibt. Die Komponente scheint als Katalysator eine Reaktion zu steuern, deren Produkt für die Zellteilung lebensnotwendig ist. Sie ist wohl als eines der adaptiven Enzyme von MOSONYI anzusehen, deren Bildung und Funktion von Streptomycin, Chloramphenicol und den Tetracyclinen gehemmt werden.

Die Unempfindlichkeit einiger gramnegativer Bakterien gegenüber Penicillin - *B. coli*, *B. proteus*, *B. pyocyaneus* - wurde 1940 von Abraham und Chain erklärt. Sie fanden einen Stoff, der von den Colibakterien abgesondert wird und die Eigenschaft besitzt, die bakterienhemmende Wirkung des Penicillins aufzuheben. Diesen Stoff nannten sie Penicillinase. Sie reagiert mit Penicillin unter Bildung einer inaktiven Verbindung, dem Penicillamin. Die chemisch-biologischen Eigenschaften des Penicillins sollen an die Lactambrücke gebunden sein (STEINKE, MOSONYI), die leicht gesprengt werden kann. Man weiß jetzt, daß *B. proteus* und *B. pyocyaneus* auch Enzyme mit ähnlichen Eigenschaften bilden.

Bei der Antibioticatherapie können Nebenwirkungen auftreten die sich nach LINDER₁ in drei Gruppen unterteilen lassen:

1. Toxische Reaktionen
2. Allergische Reaktionen durch Sensibilisierung gegenüber den Antibiotica
3. Mittelbare Reaktionen, die in einer Störung biologischer oder chemischer Gleichgewichtszustände (z.B. durch Verschiebung der Bakterienflora, durch Veränderung der Bakterienresistenz) bestehen.

Penicillin zeigt am wenigsten Nebenwirkungen, dann hauptsächlich allergische Hauterscheinungen. Bei Streptomycin wird neben allergischen Reaktionen nach längerer Dosierung des öfteren eine Schädigung des 8. Hirnnerven beobachtet, die in vielen Fällen zu Dauerschäden in Form von Gleichgewichts- und Hörstörungen führt. Die Tetracycline führen von den Antibiotica am häufigsten zu Beschwerden von seiten des Magendarm-Trakts. Die gefährlichste Komplikation unter einer Breitspektrum-Antibiotica-Therapie stellt die pseudomembranöse, ulceröse Enterocolitis dar, die hauptsächlich durch Superinfektion mit therapieresistenten Staphylococcen ausgelöst wird (KUEMMERLE, GSELL und KESSELRING, SENN, HALLERMANN, CRONE-MÜNZENBROCK und KORTH).

Eine Nebenwirkung der Antibiotica bei der Wundheilung stellt die Wunddehiszenz (Platzbauch) dar. BLOCK bewies die Zunahme der Wunddehiszenzen nach längerer Antibioticatherapie. Bei der Dehiszenz wurde immer eine aseptische Nekrose und ein völliger Mangel der bindegewebigen Reaktionen festgestellt, insbesondere das Fehlen proliferativer Fibroblasten. Nach BLOCK veranlassen die Störungsfaktoren der Antibiotica eine Hemmung der normalen Entzündungsbereitschaft im Bindegewebe und Capillarsystem während der Wundheilung.

Die gefährlichste Nebenwirkung unter antibiotischer Therapie stellt die Resistenzbildung der Erregerstämme dar. Was verstehen wir darunter und wie kommt es dazu?

Unter Resistenz versteht man zunächst ganz allgemein die Widerstandsfähigkeit der pathogenen Mikroorganismen gegen ein Antibioticum, so daß dieses

keinen Einfluß auf das Überleben und die Vermehrung der Bakterien hat. Man unterscheidet eine primär vorhandene, natürliche Resistenz - z.B. bei *Proteus* und *Pyocyanus* - andererseits eine im Rahmen der Antibioticatherapie "erworbene" Resistenz - z.B. bei *Staphylococcus* -.

Der genaue Mechanismus der Resistenzbildung ist weitgehend unbekannt. Nach LONGMIRE und SMITH wird die Erscheinung der Resistenz durch die bakteriellen Varianten hervorgerufen, die unabhängig von der Einwirkung eines Antibioticums zustande kommen; es sei durch Mutation oder durch Dominanz. Diese bakteriellen Varianten entwickeln schrittweise einen Abwehrmechanismus, der ihnen das Überleben ermöglicht, während empfindliche Keime durch das Antibioticum eliminiert werden. Daraus folgt, daß bei beginnender Resistenz eine weitere Therapie mit diesem Antibioticum wirkungslos ist.

Große klinische Bedeutung hat die *Staphylococcus*-Resistenz durch ihr rapides Ansteigen erhalten. Die Tatsache, daß bei zunehmender Anwendung auch die Resistenz zunimmt, wurde nicht nur bei Penicillin beobachtet, sondern auch die anderen Antibiotica zeigen mit gewissem Abstand die gleiche Tendenz. Man ist sich darüber im klaren, daß es sich hier um eine selektive Auswahl der resistenten Keime handelt, die sich insbesondere in gehäuften Mengen in Kliniken und Krankenhäusern vorfinden. LINDER² stellte 1957 an seiner Klinik folgende Resistenz der *Staphylococcus* fest:

69%	gegen	Penicillin und Streptomycin
32%	"	Tetracycline
5%	"	Erythromycin
16%	"	Neomycin
1%	"	Nebacetin
10%	"	Chloramphenicol
0%	"	Oleandomycin.

WALTER und HELLMYER gaben 1956 für ein Krankenhaus mit ebenfalls großem Antibioticaverbrauch folgende *Staphylococcus*-Resistenz an:

50% - 75%	gegen	Penicillin
20% - 45%	"	Aureomycin
20% - 60%	"	Streptomycin
5% - 10%	"	Bacitracin.

Unter den möglichen Schäden der Antibioticatherapie hat die größte Bedeutung

die Kontaktinfektion, deren Ursache therapieresistente, hochpathogene Staphylococcen sind. Nach HOWE₂ werden heute 80 % der Wundinfektionen durch Staphylococcen hervorgerufen.

Zur Verhütung einer Resistenzzunahme ist daher vor jeder Antibioticatherapie durchzuführen:

1. Erregernachweis
2. Empfindlichkeitsbestimmung
der zur Verwendung kommen-
den Antibiotica
3. Genügende therapeutische
Konzentration.

Nur eine strenge Indikationsstellung kann den Antibioticaverbrauch einschränken und zugleich eine Resistenzzunahme verhüten.

Der Einfluß der Antibiotica auf die Wundheilungsstörungen.

Betrachten wir zuerst den Einfluß der Antibiotica auf die aseptischen Wundheilungsstörungen.

Die Antibiotica besitzen gerinnungshemmende Eigenschaften, die die physiologische Entzündungsbereitschaft im Bindegewebe und Capillarsystem während der Wundheilung stören (BLOCK, FUSS₁, OESTERN). Diese Störungsfaktoren rufen bei lokaler Anwendung vermehrt aseptische Störungen hervor (OESTERN), die nach SEULENBERGER und PETERS durch abnorme Gerinnungsvorgänge und mangelhafte Fibroblasten- und Kollagenbildung entstehen. Aber auch bei oraler und parenteraler Applikation der Antibiotica wurde von FUSS₂ und BLOCK eine Zunahme der aseptischen Störungen beobachtet, besonders der Wunddehiszenzen. Für ihr Auftreten ist außerdem eine Bindegewebsschädigung notwendig (v. GAZA). So treten bei stärker traumatisierten Wunden mehr aseptische Störungen auf als bei weniger traumatisierten.

Nach BLOCK, FUSS₁, GANGLER vermindern die Antibiotica die Frühinfektionen (bis zum 4. Tag post operationem), können sie aber nicht verhindern, da

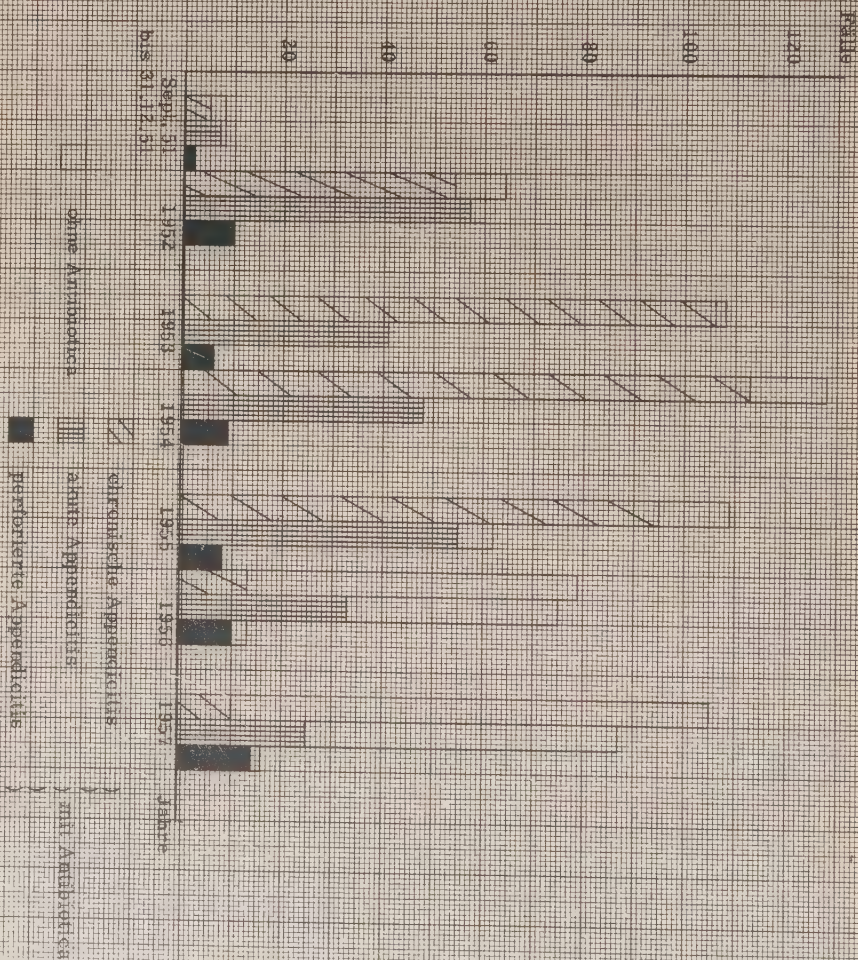
zunächst die Keimarten der Wunde und vor allem ihre Empfindlichkeit nicht bekannt sind und die Antibiotica streng spezifisch wirken. Durch die Zunahme der Spätinfektionen unter antibiotischer Therapie (HEIM, FUSS₁) wird der anfängliche Erfolg bei der Verhütung der Wundinfektionen infrage gestellt. Die Spätinfektionen können als sekundäre Infektionen auf dem Boden aseptischer Störungen, aber auch als primär sich entwickelnde Infektionen auftreten. Als Spätinfektion kommt hauptsächlich die Kontaktinfektion mit therapieresistenten, hochpathogenen Staphylococcen infrage (HOWE₁).

Eigene Ergebnisse

In der vorliegenden Untersuchung haben wir 981 Appendektomien nach dem Heilungsverlauf der Wunde beurteilt und in Primärheilungen, aseptische Störungen und Wundinfektionen eingeteilt. In die Gruppe der Wundinfektionen kamen die Fälle mit trübseröser und eitriger Sekretion und mit Abszessen, die auch zu Sekundärheilungen führten; ferner die flüchtigen Wundrandinfektionen. Ihre Zahl war zu klein, um sie gesondert aufführen zu können. Die aseptischen Wundheilungsstörungen führten nur zur streng örtlichen Sekundärheilung, z.B. zur Wundwinkeldehiszenz.

Die Untersuchung der Wundheilungsstörungen versuchte den Anforderungen einer modernen Statistik (MARTINI, WEBER) gerecht zu werden. Einheitliches Ausgangsmaterial war vorhanden und die einheitliche parenterale Anwendung der Antibiotica war in der Mehrzahl der Fälle gewährleistet. Oft wurde gleichzeitig eine Sulfonamidtherapie angewandt. Da sich aber der Einfluß der Sulfonamide bei nicht lokaler Applikation auf die Wundheilung nicht wesentlich von dem der Antibiotica unterscheidet (FUSS₁), wurde diese in der Untersuchung nicht weiter berücksichtigt. Eine strenge Unterscheidung zwischen "mit" und "ohne" Prophylaxe war nicht möglich, da eine allgemeine Antibiotica-Prophylaxe bei bedingt aseptischen Operationen nur von Oktober 1951 bis Oktober 1955 durchgeführt worden ist (Abb. 1). Aus diesem Grunde wurde eine Einteilung in "mit" und "ohne" Antibioticatherapie gewählt.

Abb. 1: 981 Appendektomien wurden unterteilt nach dem histologischen Befund und der Behandlung mit Antibiotica.



Gesamtzahl der untersuchten Fälle: 981

1. Primärheilungen	in 853 Fällen	=	86,95 %
2. aseptische Störungen	in 65 Fällen	=	6,63 %
3. Wundinfektionen	in 63 Fällen	=	6,42 %

1. Mit Antibioticatherapie Gesamtzahl : 663 Fälle

	p. p. -Heilung	asept. Störung	Infektion	Frühinfektion
Anzahl	572	41	50	14 = 2,11 %
in %	86,28	6,18	7,54	Spätinfektion 36 = 5,43 %

2. Ohne Antibioticatherapie Gesamtzahl : 318 Fälle

				Frühinfektion
Anzahl	281	24	13	5 = 1,57 %
in %	88,36	7,55	4,09	Spätinfektion 8 = 2,52 %

Zu den Frühinfektionen werden die Infektionen bis zum 4. Tag post operationem gerechnet. Die Spätinfektionen umfassen sowohl die nach aseptischen Störungen entstehenden Infektionen, als auch die Primärinfektionen ab 4. Tag post operationem.

Zur Verifizierung der oft geringen Differenzen im Heilungsverlauf zwischen "mit" und "ohne" Antibioticatherapie wurde die Wahrscheinlichkeitsrechnung herangezogen mit der Bestimmung der 3fachen mittleren Abweichung (3A) nach der von WEBER entwickelten Formel, die auch für kleine Zahlen eine strenge Prüfung auf ihre Wahrscheinlichkeit zuläßt. Es ist üblich, eine Differenz als echt zu bezeichnen, wenn ihr absoluter Wert größer ist als die 3fache mittlere Abweichung.

In den meisten Fällen (mit Ausnahme der Differenzen der p. p. -Heilungen und der aseptischen Störungen bei chronischer Appendicitis mit akutem Rezidiv)

erreichten die Differenzen unserer Untersuchungsreihen - wegen der relativ niedrigen Zahl der Gesamtbeobachtungen - nicht die 3fache mittlere Abweichung und können daher durch den Zufall vorgetäuscht sein. Einige von ihnen lagen wenigstens an der Grenze des $2/3$ - Bereiches ($2A$), so daß diese für annähernd echt angesehen werden dürfen.

Um die Ermittlung der 3fachen mittleren Abweichung zu veranschaulichen, wird ein Beispiel angegeben.

Beispiel:

Von 663 mit Antibiotica behandelten Fällen heilten 575 p.p. und von 318 ohne Antibiotica behandelten Fällen 282 p.p.

Die relative Häufigkeit der p.p. -Heilung unter der Antibioticatherapie (p_1) beträgt also:

$$p_1 = \frac{575}{663} = 0,8628 \text{ oder } 86,28 \, \%.$$

Die relative Häufigkeit der p.p. -Heilung ohne Antibiotica-Therapie (p_2):

$$p_2 = \frac{282}{318} = 0,8836 \text{ oder } 88,36 \, \%.$$

Differenz $D = p_1 - p_2 = 0,0208 \text{ oder } 2,08 \, \%$.

Gefragt wird: Liegt die Differenz D noch im Zufallsbereich ?

Wir haben zwei Beobachtungsreihen:

1. mit Antibioticatherapie $n_1 = 663$
2. ohne Antibioticatherapie $n_2 = 318$

Die von WEBER entwickelte Formel für die mittlere Abweichung lautet:

$\zeta D = \sqrt{pq \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}$ oder, wenn man den Klammerausdruck auf den gleichen Nenner bringt:

$$\zeta D = \sqrt{pq \left(\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right)}.$$

p = arithmetisches Mittel aus den relativen Häufigkeiten p_1 und p_2 , also:

$$p = \frac{n_1 p_1 + n_2 p_2}{n_1 + n_2} \quad \text{und } q = 1 - p.$$

Für das vorliegende Beispiel ist:

$$p = \frac{663 \cdot 0,8628 + 318 \cdot 0,8836}{663 + 318} = 0,8695.$$

$$q = 0,1305$$

$$\begin{aligned} \text{Es ergibt sich: } \zeta_D &= \sqrt{0,8695 \cdot 0,1305 \cdot 0,04605} \\ \zeta_D &= \sqrt{0,005225} = 0,02286. \end{aligned}$$

$$\text{Die 3fache mittlere Abweichung : } 3\zeta_D = 0,068558.$$

Da die Differenz $D = 0,0208$ war, ist die Differenz $D < 3\zeta_D$ und gilt als nicht statistisch gesichert.

Bei den mit Antibiotica behandelten Fällen zeigte sich eine Abnahme der aseptischen Störungen und eine Zunahme der Wundinfektionen, besonders der Spätinfektionen. Für die Zunahme der Spätinfektionen kommt wohl, neben der therapeutisch provozierten Resistenz, hauptsächlich die Kontaktinfektion mit virulenten, resistenten Staphylococcen infrage.

HOWE₁ fand unter Antibioticaphylaxe ein Ansteigen der Wundinfektionen von 1,09 auf fast 4 %, die von FUSS₁ und BLOCK beschriebene Zunahme der aseptischen Störungen bei Antibioticaphylaxe konnte nicht festgestellt werden. Selbst bei Aufgliederung der Appendicitiden nach ihrem histologischen Befund (Abb. 2) wurde nur bei der chronischen Appendicitis mit akutem Rezidiv eine Erhöhung von 3,4 % beobachtet. Es zeigte sich ferner, daß die p.p.-Heilungen zugunsten der aseptischen Störungen und Infektionen abnahmen, je akuter der Verlauf der Appendicitis war. So stellte die perforierte Appendicitis den größten Anteil der Wundinfektionen. Außerdem

waren aseptische Störungen häufiger bei stärker traumatisierten Wunden (Drainage).

Die Beurteilung der Wundinfektionen richtete sich nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens und nach ihrem Verlauf. Dieser hing von der Stärke und Art des Entzündungsreizes ab. Bei den pyogenen Infektionen standen Hyperämie und Exsudation im Vordergrund, bei den jauchigen Degeneration und Nekrosen. Die Bakterien der Coli-Gruppen neigten mehr zur eitrigen Entzündung als zur jauchigen; so daß die Mehrzahl der Entzündungen pyogener Natur war. Die Spätinfektionen verliefen meist stürmischer und waren oft schwerer therapiezugänglich als die Frühinfektionen.

Auskunft über die in der Wunde gefundenen Erreger und deren Empfindlichkeit gibt Tabelle 1 und Abb. 3. Bei den Empfindlichkeitsbestimmungen war nicht in allen Fällen angegeben, in welcher Verdünnung des Antibioticums die Erreger noch empfindlich waren. Es konnte also nur verzeichnet werden, ob die Erreger empfindlich waren oder resistent. Noch zu erwähnen ist, daß der größte Teil der Resistenzbestimmungen in die Zeit vom 1. 1. 56 bis 31. 12. 1957 fällt.

Trotz der geringen Zahl der bakteriologischen Untersuchungen fällt auf, daß entgegen unseren sonstigen Erfahrungen bei Wundinfektionen die Bakterien der Coli-Gruppe an erster Stelle stehen und die Staphylococcen weit- aus weniger häufig auftreten. Das bedeutet, daß neben der Kontaktinfektion mit Staphylococcen bei infektionsgefährdeten Wunden die fortschreitende Infektion mit virulenten Erregern aus einem infizierten Organ (z. B. Appendix) eine große Rolle spielt.

Signifikanzbestimmung der Zahlen von Seite 13

	mit Antibiotica in %	ohne Antibiotica in %	Differenz D in %	3 A in %	2 A in %	in %
p. p. -Heilung	86,28	88,36	- 2,08	+ 6,853	+ 4,472	Differenz < 3 A
aseptische Störung	6,18	7,55	- 1,37	+ 5,064	+ 3,376	Differenz < 3 A
Infektion	7,54	4,09	+ 3,45	+ 4,989	+ 3,326	Differenz > 2 A
Frühinfektion	2,11	1,57	+ 0,54	+ 8,868	+ 5,912	Differenz < 3 A
Spätinfektion	5,43	2,52	+ 2,91	+ 4,215	+ 2,810	Differenz > 2 A

Mit Antibiotica

		Gesamtzahl	p. p.-Heilung	asept. Störung	Infektion
akute Appendicitis	Anzahl %	215 100,0	185 86,05	11 5,11	19 8,84
chron. Appendicitis mit akutem Rezidiv	Anzahl %	186 100,0	160 86,02	19 10,22	7 3,76
chron. Appendicitis ohne Rezidiv	Anzahl %	203 100,0	191 94,08	7 3,45	5 2,47
perforierte Appendicitis	Anzahl %	59 100,0	36 61,02	4 6,77	19 32,2
Summe	Anzahl %	663 100,0	572 86,28	41 6,18	50 7,54

Ohne Antibiotica

akute Appendicitis	Anzahl %	104 100,0	87 83,65	10 9,62	7 6,73
chron. Appendicitis mit akutem Rezidiv	Anzahl %	102 100,0	92 90,2	7 6,86	3 2,94
chron. Appendicitis ohne Rezidiv	Anzahl %	107 100,0	98 91,59	7 6,54	2 1,87
perforierte Appendicitis	Anzahl %	5 100,0	4 80,0	- -	1 20,0
Summe	Anzahl %	318 100,0	281 88,36	24 7,55	13 4,09

Signifikanzbestimmung der Zahlen von Abb. 2

		mit Antibiotica in %	ohne Antibiotica in %	Differenz D in %	3 A in %	2 A in %	in %
akute Appendicitis	p. p. - Heilung	86,05	83,65	+ 2,40	+ 4,014	+ 2,676	Differenz < 3 A
	asept. Störung	5,11	9,62	- 4,51	+ 6,537	+ 4,358	Differenz > 2 A
	Infektion	8,84	6,73	+ 2,11	+ 3,102	+ 2,068	Differenz > 2 A
chron. Appendicitis mit akutem Rezidiv	p. p. - Heilung	86,02	90,2	- 4,18	+ 3,867	+ 2,578	Differenz > 3 A
	asept. Störung	10,22	6,86	+ 3,36	+ 3,354	+ 2,236	Differenz > 3 A
	Infektion	3,76	2,94	+ 0,82	+ 6,768	+ 4,512	Differenz < 3 A
chron. Appendicitis ohne Rezidiv	p. p. - Heilung	94,08	91,59	+ 2,49	+ 9,015	+ 6,010	Differenz < 3 A
	asept. Störung	3,45	6,54	- 3,09	+ 7,443	+ 4,962	Differenz < 3 A
	Infektion	2,47	1,87	+ 0,6	+ 5,331	+ 3,554	Differenz < 3 A
perforierte Appendicitis	p. p. - Heilung	61,02	80,0	- 18,98	+ 67,65	+ 45,10	Differenz < 3 A
	Infektion	32,2	20,0	+ 12,2	+ 64,74	+ 43,16	Differenz < 3 A

Von 63 infizierten Wunden wurden in 28 Fällen einmalige Abstriche gemacht.

Gesamtzahl der Abstriche : 28

<u>Reine Flora</u>	Zahl der Abstriche
Bacterium coli commune	19 = 67,86 %
Staphylococcus aureus haemolyticus	3 = 10,71 %
Streptococcus pyogenes	1 = 3,57 %
Monilia albicans	1 = 3,57 %

Mischflora

Bacterium coli + Enterococcen	1 = 3,57 %
Bacterium coli + Staph. aureus haem.	1 = 3,57 %
Enterococcen + Staph. aureus haem.	1 = 3,57 %
Enterococcen + Staphylococcus albus (ohne Empfindlichkeitsbestimmung)	1 = 3,57 %

Verteilung der Erreger nach dem histologischen Befund der Appendicitiden.

	akute App.	chron. App.	perf. akute App.
Bac. coli	6	6	7
Staph. aur. haem.	3	-	-
Streptococcus pyogenes	1	-	-
Monilia albicans	-	-	1
Bac. coli + Enterococcen	-	1	-
Bac. coli + Staph. aur. haem.	1	-	-
Enterococcen + Staph. aur. haem.	-	-	1
Enterococcen + Staph. albus	1	-	-

Tabelle 1

Die Empfindlichkeitsbestimmung der einzelnen Erreger
gegenüber den Antibiotica.

Ein Punkt bedeutet Empfindlichkeitsbestimmung eines Erregerstammes gegenüber ein Antibioticum. Nicht gegen jedes Antibioticum wurde die Empfindlichkeit bestimmt.

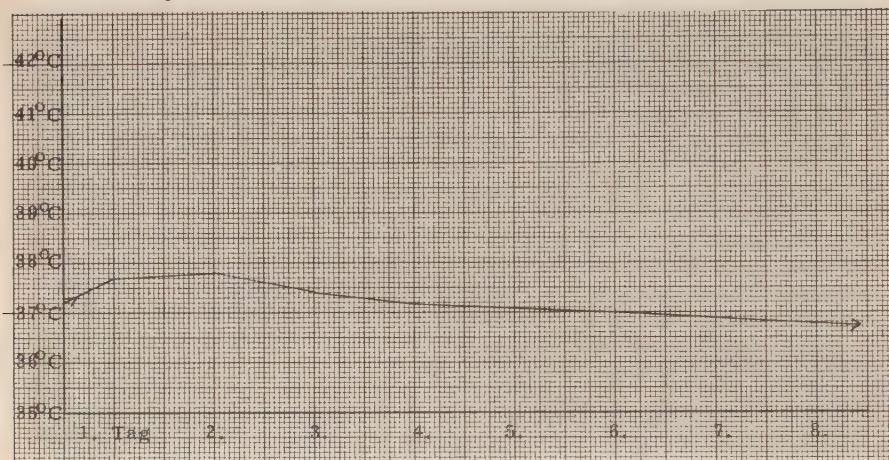
	Bac. coli	Staph. aur. haem.	Strept. pyogenes	Monilia albicans	Entero- coccen
Penicillin	●● ○○○○ ○○○	○○	---	○	●
Streptomycin	●●●● ●●●● ●●●●	○○ ○○	---	●	●
Supracillin	●●●● ●●●● ○○	●●●● ○○	---	---	● ○
Aureomycin	●●●	●	---	---	---
Terramycin	●●●● ●●●●	●	●	---	●
Tetracyclin	●● ●●	● ○○ ○	---	---	○
Chloramphenicol	●●●● ●●●●	---	●	---	●●
Neomycin	●●●● ●●●●	●	●	---	●
Nebacetin	●●	●	---	---	●●
Erycin	---	●●●●	---	---	●

Abbildung 3

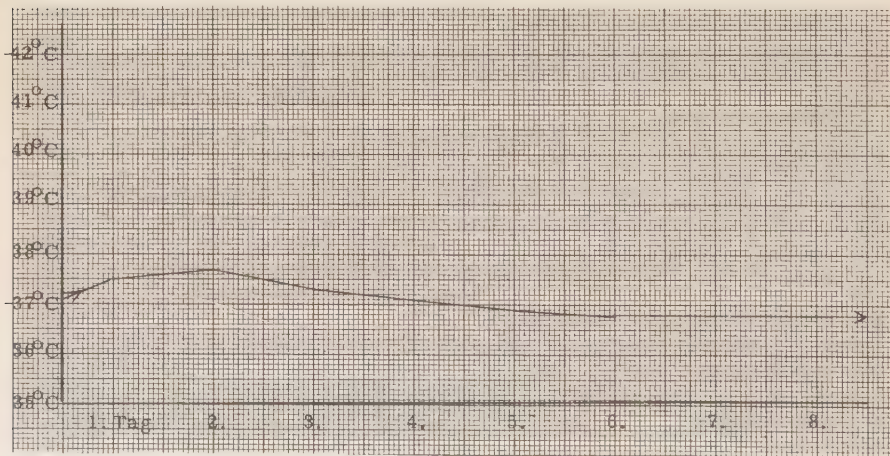
○ = resistent

● = empfindlich

Der Temperaturverlauf in den ersten 8 Tagen post operationem



Kurve 1 Temperaturen bei Primärheilung mit Antibiotica-
therapie (604 Fälle)



Kurve 2 Temperaturen bei Primärheilung ohne Antibiotica-
therapie (305 Fälle)

Die Frage, ob der Temperaturverlauf unter antibiotischer Therapie sich ändert, wurde durch das Vergleichen der durchschnittlichen Maximaltemperaturen in den ersten 8 Tagen post operationem aller appendektomierter Patienten (Kurven 1 - 4) beantwortet:

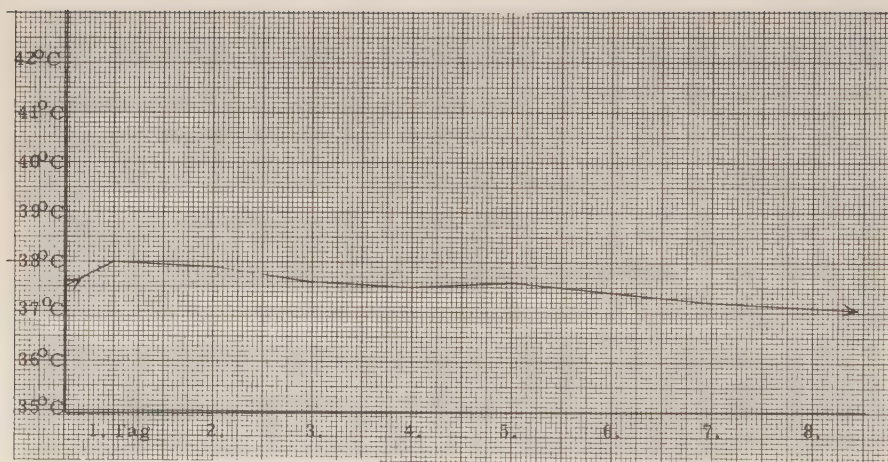
Die Temperaturen der Primärheilungen und Wundinfektionen unter Antibioticatherapie waren durchschnittlich $0,1^{\circ}\text{C}$ höher als die der ohne Antibiotica behandelten Fälle, die der Wundinfektionen lagen mit Antibiotica $0,3^{\circ}\text{C}$, ohne diese $0,4^{\circ}\text{C}$ höher als die der Primärheilungen. Das Temperaturmaximum war bei den Primärheilungen am 2. Tag post operationem, bei den Wundinfektionen am 1. Tag post operationem.

Der postoperative Temperaturverlauf war mit und ohne Antibioticatherapie also praktisch gleich. Ausgenommen von der Betrachtung des Temperaturverlaufs wurden die Appendicitiden mit fieberhaften Begleiterkrankungen, da diese ja keine Beziehung zur Wundheilung hatten.

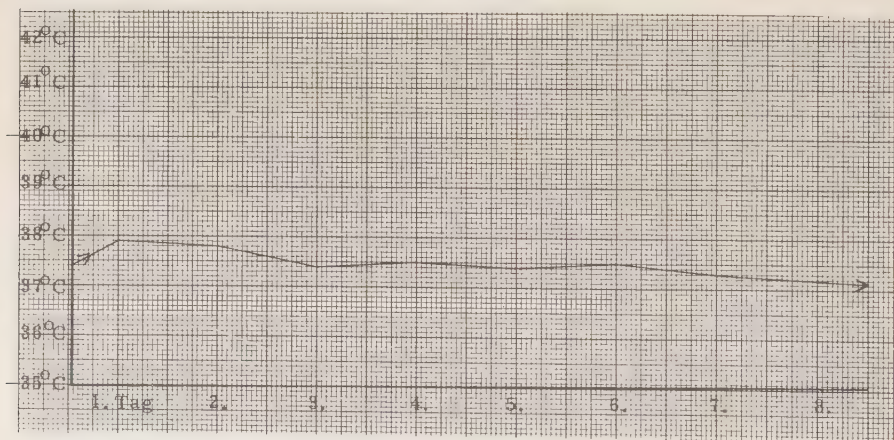
Obgleich alle erwähnten Behandlungsgefahren den Anwendungsbereich der Antibiotica stark einschränken, sind sie doch in jedem Falle bei der sekundären Peritonitis angezeigt, der vor der Sulfonamidära fast immer letal verlaufenden Komplikation der perforierten Appendicitis.

WEIDENMANN und PERRAS wiesen darauf hin, daß erst unter Anwendung hoher Penicillin- und Streptomycindosen die Peritonitis beherrscht und die Mortalität entscheidend gesenkt werden konnte.

Von den bereits erwähnten 63 perforierten Appendicitiden kam es in 6 Fällen = 9,52 % zu einer Peritonitis, die sich in 5 Fällen als Douglasabszeß abkapselte und nur in einem Fall zur diffusen Peritonitis wurde, die letal verlief. Die Therapie der perforierten Appendicitiden bestand hauptsächlich in Drainage (in 54 Fällen = 85,71 %), Antibiotica- und Sulfonamidgaben. In jedem Falle wurde eine intraperitoneale Antibioticatherapie angewandt; die zusätzliche parenterale beschränkte sich nach dem Aufgeben der allgemeinen Prophylaxe bei bedingt aseptischen Operationen (Oktober 1955) auf die Appendixperforationen, bei denen eine Perforationsperitonitis zu erwarten war.



Kurve 3 Temperaturen bei Wundinfektion mit Antibioticatherapie (50 Fälle)



Kurve 4 Temperaturen bei Wundinfektion ohne Antibioticatherapie (13 Fälle)

Die Kurven 1-4 zeigen Temperaturen in den ersten 8 Tagen post operationem von 972 appendektomierten Patienten an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin. Ausgenommen sind die Appendicitiden mit fieberhaften Begleiterkrankungen.

An dieser Stelle sollen Komplikationen anderer Art erwähnt werden, die als Begleiterkrankungen auftraten, aber den Wundheilungsverlauf nicht wesentlich beeinflussen. Für diese Komplikationen sind neben dem Operations-trauma durch Narkose und chirurgischen Eingriff auch Alter und Grundkrankheit als auslösendes Moment anzusehen. So scheinen für die postoperativen Pneumonien auch neuro-vegetative Reflexe mitzuspielen. STEINKE beobachtete, daß nach rechtsseitigen Baueingriffen (Appendektomien und Cholecystektomien) in 85 % der Fälle von postoperativen Pneumonien rechtsseitige Unterlappenpneumonien auftraten.

Komplikationen bei nicht infizierter Wunde traten in 9 von 981 Fällen = 0,92 % auf. Sie unterteilen sich in :

Art der Appendicitis	Art der Komplikation	Alter des Patienten	Exitus letalis
2 chron. App.	Pneumonie	33	-
	kotige Peritonitis nach Sigma-perforation (Sigma - Ca.)	73	am 3. Tag p. o.
3 akute Appendicitiden	leichte Lungenembolie	51	-
	paralyt. Ileus	48	-
	Adhäsionsileus	10	-
4 perforierte Appendicitiden	Adhäsionsileus	9	-
	Bronchopneumonie	86	am 6. Tag p. o.
	Diabetes mellitus	14	am 2. Tag p. o.
	Bronchopneumonie	68	am 11. Tag p. o.
Die Mortalität betrug mit dem folgenden Fall 0,5 %.			
(5 Patienten starben von 981).			
1 perforierte Appendicitis	diffuse Peritonitis	71	am 2. Tg.p.o.

Diskussion

Zur Diskussion steht, in wie weit eine Antibioticatherapie einen Einfluß auf die örtliche Wundheilung hat.

Da nicht nur Wundinfektionen, sondern in gleicher Weise auch aseptische Störungen zu Wundheilungsstörungen führen können, muß sich die Antibiotica-wirkung gegen beide Gruppen richten.

Wir beobachteten bei den mit Antibiotica behandelten Fällen eine Abnahme der aseptischen Störungen und eine Zunahme der Wundinfektionen, besonders der Spätinfektionen. Die bakteriologischen Untersuchungen der Wundabstriche zeigten, daß die Bakterien der Coli-Gruppe an erster Stelle standen und erst an zweiter die Infektionen mit Staphylococcen. Dies widerspricht unseren sonstigen Erfahrungen bei Wundinfektionen. So wird z. B. von HOWE₂ angegeben, daß ungefähr 80 % der Wundinfektionen von therapieresistenten Staphylococcen hervorgerufen werden. Bei unseren Ergebnissen ist daher anzunehmen, daß bei infektionsgefährdeten Wunden - wie wir sie bei Appendektomien vor uns haben - auch die Keimverschleppung unter der Operation eine Rolle spielt. So ist wohl auch die Zunahme der Frühinfektionen zu erklären, die von BLOCK, FUSS₁ und GANGLER nicht beobachtet wurde, ja diese Autoren fanden sogar eine Abnahme der Frühinfektionen; zwar nicht zugunsten der Primärheilungen, sondern der Spätinfektionen.

Für die vermehrt auftretenden Spätinfektionen kommt in erster Linie die Kontaktinfektion mit virulenten, therapieresistenten Staphylococcen infrage. Der Verlauf unserer Spätinfektionen war durchweg stürmisch und schwer durch eine Antibiotica-Therapie zu beeinflussen.

Die von FUSS₁ und BLOCK beschriebene Zunahme der aseptischen Störungen konnten wir nicht bestätigen. Da aber für diese primär eine Bindegewebs-schädigung vorliegen muß, (v. GAZA) und das Operationstrauma bei Appendektomien im allgemeinen nicht groß ist und es sich selten um stoffwechsel-geschädigte Patienten handelt, ist abgesehen von einer Antibioticatherapie die Möglichkeit zu aseptischen Störungen gering. Bei stärker traumatisier-

ten Wunden - nach perforierter Appendicitis - sahen wir auch mehr aseptische Störungen. Aber sie führten alle nur zu streng örtlichen Sekundärheilungen, wie z. B. zur Wundwinkeldehiszenz.

Nach dem Aufgeben der allgemeinen Penicillin-Streptomycin-Prophylaxe bei bedingt aseptischen Operationen im Oktober 1955 gaben wir bei den infektionsgefährdeten Wunden (nach perforierter Appendicitis) auch weiterhin Antibiotica. Von 63 perf. Appendicitiden kam es in 6 Fällen = 9,52 % zu einer Peritonitis, die nur in einem Fall zur diffusen Peritonitis mit letalem Ausgang wurde. WEIDENMANN und PERRAS wiesen darauf hin, daß erst unter Anwendung hoher Dosen Penicillin und Streptomycin die Mortalität der Peritonitis entscheidend gesenkt werden konnte.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit stellte sich die Aufgabe, die in den Jahren 1951 bis 1957 an der Chirurgischen Klinik der Freien Universität Berlin vorgenommenen 981 Appendektomien auf Wundheilungsstörungen zu untersuchen und zu überprüfen, um an Hand der Ergebnisse festzustellen, ob eine Antibioticatherapie einen Einfluß auf den Heilungsverlauf hat.

Von 663 mit Antibiotica behandelten Fällen kam es zu 572 Primärheilungen = 86,28 %, zu 41 aseptischen Störungen = 6,18 % und zu 50 Wundinfektionen = 7,54 %. Ohne Antibioticatherapie (Gesamtzahl 318) waren es 281 Primärheilungen = 88,36 %. 24 aseptische Störungen = 7,55 % und 13 Wundinfektionen = 4,09 %. Von den Infektionen unter Antibioticatherapie waren 14 Frühinfektionen = 2,11 % und 36 Spätinfektionen = 5,43 %.

Ohne Antibioticatherapie kam es zu 5 Frühinfektionen = 1,57 % und 8 Spätinfektionen = 2,52 %. Zu den Frühinfektionen werden die Infektionen bis zum 4. Tag post operationem gerechnet.

Wie die Ergebnisse zeigen, bringen die Antibiotica keine Vorteile in der Infektionsverhütung. Es kommt unter ihrer Anwendung sogar zu einer Zunahme

der Wundinfektionen, besonders der Spätinfektionen. Das Abnehmen der aseptischen Störungen geschieht nicht zugunsten der Primärheilungen, sondern der Spätinfektionen, die zum größten Teil durch Kontaktinfektionen mit therapieresistenten Staphylococcen während der Wundheilung hervorgerufen werden.

Die Spätinfektionen umfassen sowohl die nach aseptischen Störungen entstehenden Infektionen, als auch die Primärinfektionen ab 4. Tag post operationem.

Unter der antibiotischen Therapie zeigte sich auch keine Änderung des postoperativen Temperaturverlaufs.

Um einer allgemeinen Prophylaxe bei bedingt aseptischen Operationen ist wegen der ständig zunehmenden Resistenz der Erreger und der Unwirksamkeit der Antibiotica bei der Infektionsverhütung abzusehen und wird auch aus diesem Grunde von BLOCK, HEIM, KUNZ, KIKUTH, LINDER₁ u. a. abgelehnt.

Eine postoperative Antibioticaphylaxe ist nur dann angezeigt, wenn eine Wundinfektion zu erwarten ist und der bereits geschädigte Organismus voraussichtlich nicht imstande sein wird, diese mit eigenen Abwehrkräften zu überwinden.

Literaturverzeichnis

- Bernhart, G.: "Todesfälle infolge Superinfektion bei der Antibioticatherapie."
Schweiz.med.Wschr. 52, 1335 (1952).
- Block: "Aktuelle Fragen bei Störungen der Wundheilung".
Arch.Klin.Chir. 289, 42 (1958).
- Cooper, P.D.,
Johnson, M.J.,
Pollock, M.R. und
Eagle, H.: Zitat nach Ettlinger
Originalarbeit : Bact.Rev. 20, 28 (1956)
- Crone-Münzebrock, A. "Staphylokokkenresistenz und ihre Bekämpfung".
Chirurg 28, 538 (1957)
- Dold, H.: "Über die Rolle der Inhibition".
Klin.Wschr. 23, 5 (1944).
- Domag, G.: "Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie mit den Sulfonamiden".
Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 4, 1
(1957) S.Karger, Basel/New York
- Ettlinger, L.: "Wirkungsmechanismus der Antibiotica."
Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 4, 46
(1957) S.Karger, Basel/New York
- Fuß, H.: 1. "Möglichkeiten und Grenzen der Wundprophylaxe". - Ferd.Ende Verlag,
Stuttgart 1955, 1.Aufl.
2. "Über das Verhalten von aseptischer Störung und Infektion bei der Wundprophylaxe mit Sulfonamidpuder".
Arch.Klin.Chir. 280, 112 (1955).
- Gangler, J.: "Zum Infektionsproblem aseptischer Operationswunden."
Med.Klin. 43, 519 (1948).
- Gaza v., W.: "Grundr.d.Wundversorgung und Wundbehandlung".
Springer Verl., Berlin 1921, 1.Aufl.
- Gsell, O. und
Kesselring, F.: "Letale Staphylokokken-Entero-Colitis nach Achromycin".
Dtsch.med.Wschr. 80, 1218 (1955)

- Hallermann, F.: "Entero-Colitis necroticans nach antibiotischer Therapie".
Med. Klin. 53, 310 (1958).
- Heim, W. und "Ätiologie, Klinik und Prophylaxe der antibiotischen Schäden in der Chirurgie".
Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 3, 18 (1956) S. Karger Basel/New York
- Howe, C.H.: 1. "Postoperative wound infections due to Staphylococcus aureus".
New Eng. J. Med. 251, 411 (1954).
2. "Prevention and control of postoperative wound infections owing to Staphylococcus aureus".
New Eng. J. Med. 255, 787 (1956)
- Kikuth, W.: 1. "Hospitalismus".
Arch. Klin. Chir. 287, 65 (1957).
2. "Über die Wirkungsart der Antibiotica und die Grundsätze ihrer Verwendung bei bakteriellen Infektionen".
Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbildung 7, 17 (1959)
Friedrich-Karl Schattauer-Verl. Stuttgart
- Kuemmerle, H.P.: "Entero-Colitis und Antibiotica".
Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 6, 78 (1959) S. Karger, Basel/New York
- Kunz, H.: "Neue Formen von Hospitalismus und ihre Bekämpfung."
Arch. Klin. Chir. 287, 57 (1957).
- Linder, F.: 1. "Nebenwirkungen der Antibiotica in der Chirurgie".
Chirurg 26, 7 (1955)
2. "Chirurgische Staphylokokkeninfekte und Antibiotica".
Arch. Klin. Chir. 287, 74 (1957).
- Longmire, W. und Smith, S.W.: "The surgical use of presently available antibiotics".
Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 3, 111 (1956) S. Karger, Basel/New York
- Martini, P.: "Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung".
Springer Verl., Ber, 1947, 1. Aufl.

- Mosonyi, L.: "Die Wirkung der Antibiotica auf die Zellen". Antibiotica et Chemotherapia, Fortschr. 5, 230 (1958) S. Karger, Basel/New York
- Oestern, H. F.: "Die Verwendung von Sulfonamiden in der Behandlung der Gelegenheitswunde". Hefte zur Unfallheilkunde 43, 49 (1952).
- Perras, T.: "Zur Behandlung der diffusen Perforationsperitonitis nach Appendicitis". Chirurg 24, 229 (1953).
- Rostock, P.: "Die Wunde". Walter de Gruyter u. Co., Berlin, 1950, 1. Aufl.
- Senn, A.: "Nebenwirkung der Antibiotica". Praxis 42, 407 (1953).
- Saulberger, P. und Peters, H.: "Beitrag zur Appendicitis". Chirurg 27, 396 (1956).
- Saulberger, P., Peters, H. und Döring, H.: "Beziehungen zwischen vegetativen Regulationen, Operation und postoperativen Verlauf". Chirurg 25, 385 (1954)
- Steinke, H. J.: "Chemie und Klinik der modernen chirurgischen Penicillintherapie bei vorwiegender Anwendung von Depotpenicillin". Chirurg 21, 581 (1950).
- Walter, A. M. und Heilmeyer, L.: "Antibiotica-Fibel". Thieme Verl. Stuttgart 1954, 1. Aufl.
- Weber, E.: "Der strenge Vergleich von Häufigkeitsziffern". Med. Klin. 46, 496 (1951).
- Weidenmann, W.: "Über die Behandlung der Appendicitis peritonitis mit Streptomycin im Kindesalter". Chirurg 24, 487 (1953).

Lebenslauf

Am 16. Juli 1934 wurde ich in Magdeburg dem Chemiker Dr. rer. nat. Wilhelm von Riegen und seiner Ehefrau Ilse von Riegen geboren. Nach Absolvierung der Grundschule besuchte ich von 1945 bis 1947 das Lyzeum und anschließend das humanistische Gymnasium zu Magdeburg. Dort bestand ich am 10. Juni 1953 die Reifeprüfung.

Vom September 1953 bis Juni 1954 war ich an der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität in Ostberlin immatrikuliert. Vom Oktober 1954 bis Dezember 1959 studierte ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität in Westberlin. Das Medizinstudium beendete ich im Dezember 1959 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Die Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Hannoverschen Kinderheilanstalt und im Oldenburgischen Landeskrankenhaus Sanderbusch. Am 8. August 1962 erhielt ich die Approbation.

Ab 1. April 1963 bin ich als Assistenzärztin auf der Inn. Abteilung des Henriettenstiftes in Hannover.

Seit Dezember 1958 bin ich verheiratet und habe ein Kind.

